



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/21, 47/32</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/55327</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. November 1999 (04.11.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02609</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. April 1999 (19.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 18 955.9 28. April 1998 (28.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE). BERTHOLD, Achim [DE/DE]; Erfurter Strasse 1, D-56626 Andernach (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: COMPOSITION CONTAINING POLYACRYLATE, POLYTERPENE, NITROGLYCERINE AND POSSIBLY POLYVINYL ACETATE</p> <p>(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND POLYACRYLAT, POLYTERPEN, NITROGLYCERIN UND WAHLWEISE POLYVINYLCETAT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a composition applied to the skin and containing a) an acrylate copolymer containing between 25 and 40 weight % methylacrylate, between 50 and 70 weight % 2-ethylhexylacrylate and between 1 and 10 weight % acrylic acid; b) a polyterpene; and c) nitroglycerine. Said composition is used for the prophylaxis or treatment of coronary heart disease.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Eine Zusammensetzung zur Applikation auf der Haut, die enthält: a) ein Acrylat-Copolymer, enthaltend 25-40 Gew.-% Methylacrylat, 50-70 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 1-10 Gew.-% Acrylsäure, b) ein Polyterpen, c) Nitroglycerin, dient zur Prophylaxe oder Behandlung der koronaren Herzkrankheit.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Zusammensetzung, enthaltend Polyacrylat, Polyterpen,
Nitroglycerin und wahlweise Polyvinylacetat

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Applikation von Nitroglycerin auf der Haut.

Mit dieser Zusammensetzung wird eine kontinuierliche und dosierte Abgabe des Wirkstoffes an die Haut erzielt, wobei die Zusammensetzung als Wirkstoffdepot dient. In der Zusammensetzung enthalten sind: ein Acrylat-Copolymer, enthaltend 25-40 Gew.-% Methylacrylat, 50-70 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 1-10 Gew.-% Acrylsäure, ein Polyterpen auf der Basis von alpha-Pinen oder beta-Pinen und mindestens Nitroglycerin als Wirkstoff. Der Schmelzpunkt des Polyterpens liegt im Bereich von 37°C bis 140°C; sein Anteil ist nicht größer als 30 Gew.-%, bezogen auf das Trockengewicht der Zusammensetzung. Die Zusammensetzung wird bevorzugt zur Prophylaxe oder zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, insbesondere der Angina pectoris, eingesetzt.

Therapieübliche Wirkstoffe zur Prophylaxe oder zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit sind Ester der Salpetersäure. Vorzugsweise wird Nitroglycerin eingesetzt. Nitroglycerin führt zu einer peripheren Vasodilatation und bewirkt dadurch eine Reduktion der kardialen Vor- und Nachlast. Durch diese Reduktion und durch die dadurch bedingte Verringerung der Herzarbeit sinkt der Sauerstoffbedarf des Herzes. Ferner bewirkt Nitroglycerin eine Reduktion der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes und führt dadurch zu einer Verbesserung des Sauerstoffangebots.

Akute Angina pectoris-Anfälle lassen sich schnell und effektiv durch die sublinguale Nitroglyceringabe therapieren. Diese Art der Applikation führt schnell zu einem hohen Wirkstoff-Plasma-Spiegel.

Da die Plasmahalbwertszeit von Nitroglycerin nur 1-3 Minuten beträgt, flacht die Plasmakonzentration sehr schnell wieder ab. Daher ist die sublinguale Gabe nicht zur Anfallsprophylaxe geeignet. Hierzu ist die transdermale Applikation besser geeignet. Die systemische Nitroglycerinaufnahme durch die Haut beträgt in Abhängigkeit vom Applikationsort etwa $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Vorteilhaft hierbei ist, daß die biologische Verfügbarkeit durch Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber nicht ernsthaft durch Stoffwechselprozesse verringert wird. Zunächst sind nur das Stratum Corneum der Haut und die Größe der Applikationsfläche bestimmende Faktoren für die im Blut zirkulierende Wirkstoffmenge. Dabei wird eine relativ konstante Steady-State-Plasmakonzentration über eine längere Zeit erzielt. Die transdermale Nitroglycerinanwendung ist daher Mittel der Wahl zur effektiven Angina Pectoris-Prophylaxe.

Zahlreiche Zubereitungen zur dermalen Applikation von Nitroglycerin sind derzeit bekannt. Vorherrschend sind pflasterartige Systeme. Nitroglycerin liegt dabei entweder gelöst oder an einem Hilfsstoff adsorbiert vor. Es sind einfache Matrixsysteme (US 4,751,087), komplex aufgebaute Reservoirsysteme (US 4,725,272) sowie Systeme, die den Wirkstoff in einer Art Mikrokapseln enthalten (US 3,742,951; US 4,336,243), bekannt.

Für eine erfolgreiche Therapie ist es wichtig, daß der Wirkstoff in einem angemessenen Ausmaß aus der Zubereitung freigegeben wird und anschließend die Haut permeiert. Während die Freisetzungseigenschaft der Zubereitung durch die eingesetzten Hilfsstoffe festgelegt wird, wird die transdermale Wirkstoffabsorption entscheidend durch das Stratum Corneum der Haut bestimmt. Die Absorption kann durch den Einsatz von Penetrationsverbesserer ge-

steigert werden. So ist in US 5,262,165 der Einsatz von N-Methyl-2-Pyrrolidon und Ölsäure zur Steigerung der Nitroglycerinabsorption beschrieben.

Synthetische Acrylatpolymere werden oftmals aufgrund ihres nichtallergenen Charakters als Zubereitungsgrundlage verwendet. Von Nachteil ist, daß Polyacrylate Nitroglycerin sehr gut lösen. Die gute Löslichkeit ist gleichbedeutend mit einer niedrigen thermodynamischen Aktivität. Daher muß Nitroglycerin in einer hohen Konzentration eingearbeitet werden, um die erforderliche Wirkstofffreigabe zu erzielen.

In EP 0 622 075 A1 ist eine Zubereitung beschrieben, die Nitroglycerin in einer Konzentration von 50-65 Gew.-% enthält. Der Nachteil derart hoher Nitroglycerinmengen liegt in dessen Eigenschaften. Nitroglycerin reagiert auf thermische und mechanische Belastung mit Explosion, oder es führt zu unerwünschten Veränderungen der Klebereigenschaften (Reduktion der Haftung und zu hohe Weichheit). Um Zubereitungen mit akzeptablen Klebereigenschaften zu erhalten, kann man nach US 5,474,783 die thermodynamische Aktivität durch die Beimengung eines Polysiloxans modifizieren. Polysiloxane haben eine geringe Löslichkeit für Nitroglycerin, wodurch die Gesamtlöslichkeit in der Zubereitung verringert wird. Die reduzierte Sättigungslöslichkeit schlägt sich in einer erhöhten Freisetzungsraterate nieder. Durch die Variation der beigemengten Polysiloxanmenge läßt sich die Freisetzungskinetik in einem gewissen Rahmen steuern.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung einer Zubereitung, die Nitroglycerin enthält. Als Grundmaterial werden die wenig allergenen Acrylatpolymere eingesetzt. Die Zubereitung soll eine hohe thermodynamische Aktivität aufweisen, wodurch eine hohe Freisetzungsraterate bei Einsatz

niedriger Wirkstoffmengen gesichert ist. Eine hohe thermodynamische Aktivität läßt sich durch Reduktion der Sättigungslöslichkeit des entsprechenden Wirkstoffes erzielen. Dies kann zum einen dadurch verwirklicht werden, daß der Zubereitung ein die Wirkstofflöslichkeit beeinflussender Hilfsstoff zugesetzt wird, oder daß ein Grundmaterial verwendet wird, das als solches eine niedrige Wirkstofflöslichkeit aufweist.

Als Grundmaterial wird ein Polyacrylat eingesetzt, enthaltend 25-40 Gew.-% Methylacrylat, 50-70 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 1-10 Gew.-% Acrylsäure. Desweiteren ist es von Bedeutung, daß der Vinylacetatanteil kleiner als 5 Gew.-%, da Vinylacetat mit zunehmender Konzentration zur Reduktion der Freisetzungsrates führt (Figur 1 und 2). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß Vinylacetat als Copolymer des Acrylates oder als Homopolymer vorliegen kann.

Zur Einstellung der Nitroglycerinlöslichkeit und zur Verbesserung der Konsistenz wird der Masse ein Polyterpen auf der Basis von alpha-Pinen oder beta-Pinen zugegeben. Polyterpene sind sowohl natürlich vorkommende, aufgrund ihrer Biogenese im allgemeinen der Isopren-Regel gehorchende Stoffe, die aus $(C_{10})_n$ -Einheiten bestehen, als auch synthetische, durch Polymerisation von Monoterpenen herstellbare Kohlenwasserstoffharze (Terpenharze). Der Schmelzpunkt des Polyterpens liegt im Bereich von 37°C bis 140°C. Beispiele hierfür sind: Dercolyte A40, Dercolyte S40, Dercolyte A85, Dercolyte S85, Dercolyte A100, Dercolyte S100, Dercolyte A115, Dercolyte S115, Dercolyte A125, Dercolyte S125, Dercolyte A135 und Dercolyte S135.

Der Einfluß der Polyterpene auf die Freisetzungsrates ist in Figur 3 dargestellt. Daraus kann geschlossen werden, daß Polyterpene die thermodynamische Aktivität von Nitroglycerin zu steigern vermögen.

Die Zubereitung kann ferner enthalten: Metallverbindungen (Aluminium, Titan, sowie weitere, dem Fachmann bekannte Metallverbindungen); Weichmacher (Paraffine, zyklische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche Öle sowie weitere dem Fachmann bekannte Weichmacher); Penetrationsverbesserer (oberflächenaktive Substanzen, lipophile Lösemittel, hydrophile Lösemittel); Klebrigmacher (Kolophoniumharze, Kohlenwasserstoffe sowie andere dem Fachmann bekannt Klebrigmacher); für den Wirkstoff undurchlässige Träger- bzw. Schutzfolien (Polyester, Polypropylen, Polyethylen sowie andere dem Fachmann bekannte Materialien).

BEISPIEL:

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert:

BEISPIEL 1 - Rezeptur unter Verwendung eines Poly-alpha-Pinens

220 g selbstklebendes, Carboxylgruppen enthaltendes Polyacrylat (Durotak 387-2353, 37,7 Gew.-% in Ethylacetat-Hexan-Gemisch), 40 g Poly-alpha-Pinen (Dercolyte A85, 70 Gew.-% in Benzin), 20 g Isopropylpalmitat, 20 g 1,2-Propandiol, 100 g Nitroglycerin (22,1 Gew.-% in Ethylacetat), 30 g Acetylaceton und 1 g Aluminiumacetylacetonat (4 Gew.-% in Ethylacetat) werden gemischt und als 300 µm dicker Film mit Hilfe einer Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphan RN 100) beschichtet. Der Film wird für 30 Minuten bei 40 °C getrocknet und anschließend mit einer Polyesterfolie (Hostaphan RN 15) kaschiert.

BEISPIEL 2 - Rezeptur unter Verwendung eines Poly-beta-Pinens

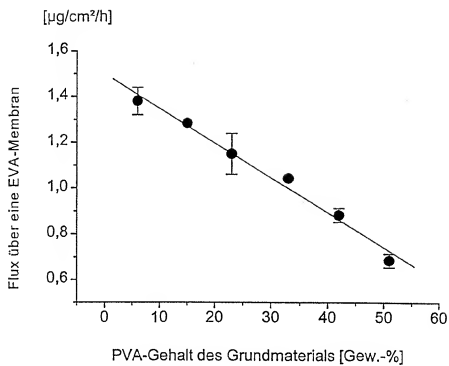
220 g selbstklebendes, Carboxylgruppen enthaltendes Polyacrylat (Durotak 387-2353, 37,7 Gew.-% in Ethylacetat-Hexan-Gemisch), 40 g Poly-beta-Pinen (Dercolyte S85, 70 Gew.-% in Benzin), 20 g Isopropylpalmitat, 20 g 1,2-Propandiol, 100 g Nitroglycerin (22,1 Gew.-% in Ethylacetat), 30 g Acetylaceton und 1 g Aluminiumacetylacetonat (4 Gew.-% in Ethylacetat) werden gemischt und als 300 µm dicker Film mit Hilfe einer Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie (Hostaphan RN 100) beschichtet. Der Film wird für 30 Minuten bei 40 °C getrocknet und anschließend mit einer Polyesterfolie (Hostaphan RN 15) kaschiert.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

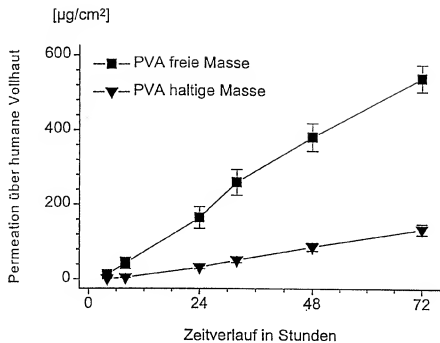
1. Zusammensetzung zur Applikation auf der Haut, enthaltend
 - a) ein Acrylat-Copolymer, enthaltend 25-40 Gew.-% Methylacrylat, 50-70 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 1-10 Gew.-% Acrylsäure,
 - b) ein Polyterpen,
 - c) Nitroglycerin.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1 mit einem Vinylacetatanteil unter 5 Gew.-%.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Schmelzpunkt des Polyterpens im Bereich von 37°C bis 140°C liegt.
4. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polyterpen auf der Basis von alpha-Pinen eingesetzt wird.
5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polyterpen auf der Basis von beta-Pinen eingesetzt wird.
6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Polyterpens am Trockengewicht der Zubereitung nicht größer als 30 Gew.-% ist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Nitroglycerins am Trockengewicht der Zubereitung größer als 20 Gew.-% ist.

8. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend die Schritte, daß ein Acrylat-Copolymer, enthaltend 25-40 Gew.-% Methylacrylat, 50-70 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 1-10 Gew.-% Acrylsäure vorgelegt wird und ein Polyterpen und ein Wirkstoff zugegeben wird.

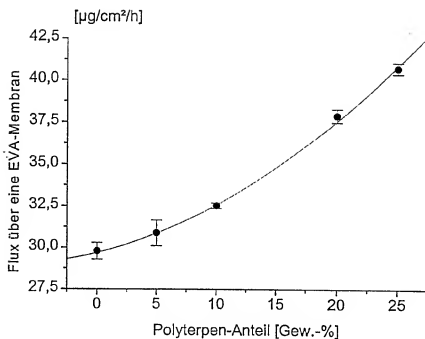
9. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Prophylaxe oder Behandlung der koronaren Herzkrankheit, insbesondere der Angina pectoris.



FIGUR 1



FIGUR 2



FIGUR 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP 99/02609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/21 A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9506 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-041185 XP002113370 & JP 06 321780 A (DAIKYO YAKUHI KOGYO KK) , 22 November 1994 (1994-11-22) abstract ----	1-9
A	EP 0 518 113 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ; LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 16 December 1992 (1992-12-16) claims 1-5 ----	1-9
A	WO 93 00058 A (NOVEN PHARMA) 7 January 1993 (1993-01-07) cited in the application S.26, Z.20; Ansprüche 1,16,51 ----- -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 1999

Date of mailing of the international search report

03/09/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uiber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/02609

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 059 441 A (FUESSENER TEXTIL AG) 8 September 1982 (1982-09-08) claims 1-11 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02609

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 6321780	A	22-11-1994	NONE
EP 0518113	A	16-12-1992	AT 126434 T 15-09-1995 CA 2109956 A, C 23-12-1992 CN 1072093 A 19-05-1993 DE 59203307 D 21-09-1995 DK 588839 T 27-12-1995 WO 9222292 A 23-12-1992 EP 0588839 A 30-03-1994 ES 2077419 T 16-11-1995 FI 935522 A 09-12-1993 GR 3017689 T 31-01-1996 HU 65979 A, B 29-08-1994 IE 67792 B 17-04-1996 JP 2579729 B 12-02-1997 JP 6506944 T 04-08-1994 NO 934518 A 09-12-1993 US 5498418 A 12-03-1996
WO 9300058	A	07-01-1993	US 5474783 A 12-12-1995 AU 670033 B 04-07-1996 AU 2268992 A 25-01-1993 BR 9206208 A 22-11-1994 CA 2110914 A 07-01-1993 EP 0591432 A 13-04-1994 FI 935833 A 23-12-1993 JP 6510279 T 17-11-1994 MX 9203648 A 31-01-1995 NO 934523 A 10-02-1994 SG 49164 A 18-05-1998 US 5656286 A 12-08-1997
EP 0059441	A	08-09-1982	DE 3107895 A 07-10-1982 DE 3133132 A 03-03-1983 DE 3136481 A 31-03-1983 JP 57209219 A 22-12-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02609

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/21 A61K47/32

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9506 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-041185 XP002113370 & JP 06 321780 A (DAIKYO YAKUHIH KOGYO KK) , 22. November 1994 (1994-11-22) Zusammenfassung ---	1-9
A	EP 0 518 113 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ; LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)) 16. Dezember 1992 (1992-12-16) Ansprüche 1-5 ---	1-9
A	WO 93 00058 A (NOVEN PHARMA) 7. Januar 1993 (1993-01-07) In der Anmeldung erwähnt S.26, Z.20; Ansprüche 1,16,51 ---	1-9
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die gemäß ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Bevollmächtigter Bediensteter

Uiber, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02609

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 059 441 A (FUESSENER TEXTIL AG) 8. September 1982 (1982-09-08) Ansprüche 1-11 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02609

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 6321780	A	22-11-1994	KEINE
EP 0518113	A	16-12-1992	AT 126434 T 15-09-1995 CA 2109956 A,C 23-12-1992 CN 1072093 A 19-05-1993 DE 59203307 D 21-09-1995 DK 588839 T 27-12-1995 WO 9222292 A 23-12-1992 EP 0588839 A 30-03-1994 ES 2077419 T 16-11-1995 FI 935522 A 09-12-1993 GR 3017689 T 31-01-1996 HU 65979 A,B 29-08-1994 IE 67792 B 17-04-1996 JP 2579729 B 12-02-1997 JP 6506944 T 04-08-1994 NO 934518 A 09-12-1993 US 5498418 A 12-03-1996
WO 9300058	A	07-01-1993	US 5474783 A 12-12-1995 AU 670033 B 04-07-1996 AU 2268992 A 25-01-1993 BR 9206208 A 22-11-1994 CA 2110914 A 07-01-1993 EP 0591432 A 13-04-1994 FI 935833 A 23-12-1993 JP 6510279 T 17-11-1994 MX 9203648 A 31-01-1995 NO 934523 A 10-02-1994 SG 49164 A 18-05-1998 US 5656286 A 12-08-1997
EP 0059441	A	08-09-1982	DE 3107895 A 07-10-1982 DE 3133132 A 03-03-1983 DE 3136481 A 31-03-1983 JP 57209219 A 22-12-1982